



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer:

389 107 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 3186/87

(51) Int.Cl.⁴ : C07D 235/28
C07D 491/056, 498/04,
A61K 31/415, 31/42

(22) Anmelddatum: 3.12.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 3.1989

(45) Ausgabedatum: 25.10.1989

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A2-220053 ET-A3-213474 WO 87/01114

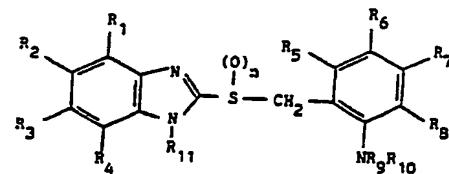
(73) Patentinhaber:

FISONS PLC
IPSWICH (GB).

(54) NEUE BENZIMIDAZOLE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

(57) Es sind Verbindungen (Formel I) beschrieben, worin R₁ bis R₈ eine Vielzahl von Bedeutungen einschließlich Alkoxy, Wasserstoff und Alkyl haben, n Null oder 1 ist, R₁₁ Wasserstoff, Phenyl, Alkenyl oder gegebenenfalls phenylsubstituiertes Alkyl bedeutet, R₉ und R₁₀ eine Vielzahl von Bedeutungen einschließlich Cycloalkyl und Alkyl haben oder mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden können, wobei bestimmte Maßgaben vorgesehen sind.

Verfahren zum Herstellen der Verbindungen und sie enthaltende pharmazeutische Formulierungen beispielsweise zur Behandlung von Zuständen einschließlich übermäßiger Magensäuresekretion sind ebenfalls beschrieben.



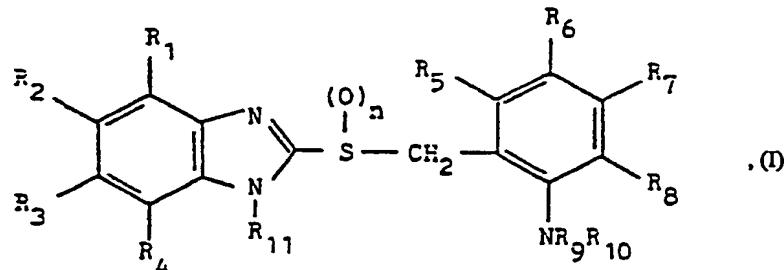
AT 389 107 B

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Formulierungen, die sie enthalten.

Eine Reihe von 2-(2-Benzolaminsulfinylmethyl)-benzimidazolen ist beispielsweise aus den GB-Patentanmeldungen 2 161 160 und 2 163 747 zur Verwendung als Pharmazeutika bekannt.

5 Es wurde nun eine neue Gruppe von Benzimidazolen gefunden, die pharmakologische Wirksamkeit aufweisen. Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der allgemeinen Formel

10



15

20

worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_mOH$, $-NO_2$, $-NR_{13}R_{14}$, $-COOH$ oder einen Ester hievon oder C_{1-6} -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch einen Morphiniring, bedeuten oder ein benachbartes Paar von R_1 , R_2 , R_3 und R_4 außer den oben angegebenen Bedeutungen eine $-OCH_2CH_2O-$ oder $-OCONH-$ Kette bilden kann; m Null oder 1 ist; n Null oder 1 ist; R_{13} und R_{14} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl darstellen; R_{11} Wasserstoff, Phenyl, C_{2-6} -Alkenyl oder C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, ist; R_9 und R_{10} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils C_{3-7} -Cycloalkyl oder C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, sind oder R_9 und R_{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidinring bilden können, mit der Maßgabe, daß

a) wenn R_{11} Wasserstoff ist, zumindest eines von R_1 , R_2 , R_3 und R_4 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat,

b) wenn R_5 , R_6 und R_{11} jeweils Wasserstoff sind und R_9 und R_{10} beide Methyl bedeuten,

35 i) wenn R_1 , R_3 , R_4 , R_7 und R_8 jeweils Wasserstoff sind, R_2 eine andere Bedeutung als Chlor, Methoxycarbonyl, Methyl, Methoxy, $-NO_2$ oder $-NH_2$ hat;

ii) wenn R_1 , R_4 , R_7 und R_8 jeweils Wasserstoff sind, R_2 und R_3 nicht beide Methyl, Chlor oder Methoxy bedeuten;

40 iii) wenn R_2 , R_3 , R_7 und R_8 jeweils Wasserstoff sind, R_1 und R_4 nicht beide Methoxy bedeuten;

iv) wenn R_2 , R_3 , R_4 , R_7 und R_8 jeweils Wasserstoff sind, R_1 eine andere Bedeutung als Methyl hat;

v) wenn R_1 , R_3 , R_4 und R_7 jeweils Wasserstoff sind und R_8 Methyl ist, R_2 eine andere Bedeutung als Methoxy hat;

45 vi) wenn R_1 , R_3 , R_4 und R_8 jeweils Wasserstoff sind und R_7 Methoxy ist, R_2 eine andere Bedeutung als Chlor hat;

c) wenn R_1 bis R_8 jeweils Wasserstoff bedeuten, R_9 , R_{10} und R_{11} nicht jeweils Methyl sind;

d) wenn R_1 , R_4 , R_7 , R_8 und R_{11} jeweils Wasserstoff bedeuten, R_9 und R_{10} beide Äthyl darstellen, R_2 und R_3 beide Methoxy sind und eines von R_5 oder R_6 Wasserstoff ist, das andere von R_5 oder R_6 eine andere Bedeutung als Wasserstoff oder Methyl hat, und pharmazeutisch annehmbare Salze hievon.

50 Gemäß der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hievon vorgesehen, welches darin besteht, daß man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin n 1 ist, eine Verbindung der Formel (I), worin n Null ist, selektiv oxidiert;

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R_{11} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, eine entsprechende Verbindung der Formel (I), worin R_{11} Wasserstoff bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

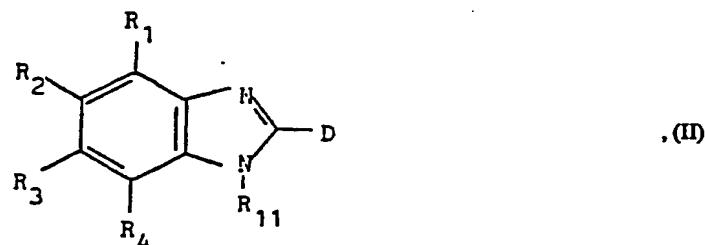
R₁₁Z

5

worin R₁₁ die oben angegebene Bedeutung hat, ausgenommen, daß es nicht Wasserstoff sein kann, und Z eine gut abspaltbare Gruppe darstellt, umsetzt;

10 c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), die eine Gruppe -NH₂ aufweist, eine entsprechende Verbindung der Formel (I), die eine Gruppe -NO₂ aufweist, selektiv reduziert; oder
 d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin n Null ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

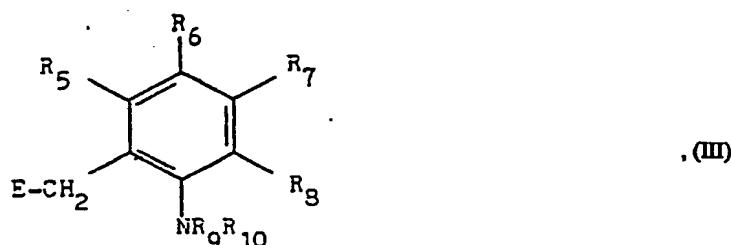
15



20

25 worin R₁, R₂, R₃, R₄ und R₁₁ die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

30



35

40

worin R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ und R₁₀ die oben angegebenen Bedeutungen haben und eines von D und E die Bedeutung -SH hat und das andere eine gut abspaltbare Gruppe, z.B. Halogen (wie Chlor oder Brom), ist, umsetzt und, wenn gewünscht oder notwendig, die erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz hievon überführt oder vice versa.

45 Die selektive Oxidation von Verfahren a) kann in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, das unter den Reaktionsbedingungen inert ist, z.B. Äthylacetat, Dichlormethan, Chloroform oder eine Mischung hievon. Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer niedrigeren Temperatur als Raumtemperatur durchgeführt, z.B. -20 bis +20°C. Geeignete Oxidationsmittel zur Verwendung in der Reaktion sind Persäuren, z.B. m-Chlorperbenzoësäure, oder tert. Butylhydroperoxid in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators, z.B. Vanadylacetyletonat, oder Perjodate, z.B. Natriumperjodat in wässrigem Alkohol, z.B. Methanol.

50 In Verfahren b) kann die gut abspaltbare Gruppe beispielsweise Halogen (Chlor oder Jod) sein und die Reaktion kann in einem Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch, das unter den Reaktionsbedingungen inert ist, z.B. Dimethylformamid, in Anwesenheit einer Base, z.B. Kaliumcarbonat, und bei einer Temperatur im Bereich von 15 bis 35°C, z.B. bei 25°C, durchgeführt werden.

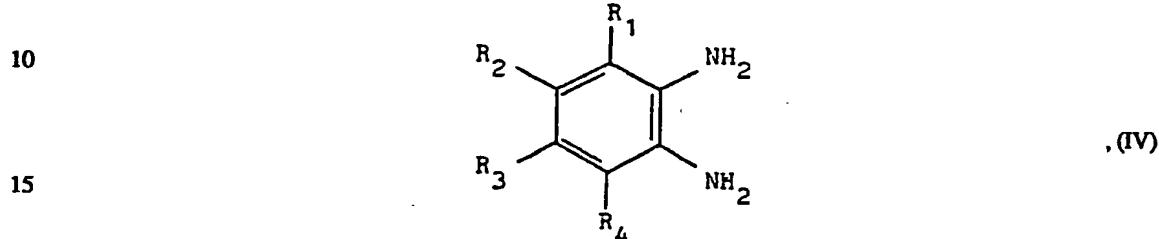
55 Im Verfahren c) kann die selektive Reduktion beispielsweise chemisch unter basischen Bedingungen, z.B. unter Verwendung von Hydrazin und Raney-Nickel, durchgeführt werden, wird aber vorzugsweise unter Verwendung von Wasserstoff und eines Katalysators, z.B. PtO₂, in Äthanol als Reaktionsmedium durchgeführt.

60 Die Reaktion von Verfahren d) kann in irgendeinem geeigneten Lösungsmittel, z.B. N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid, gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden und kann in

Nr. 389107

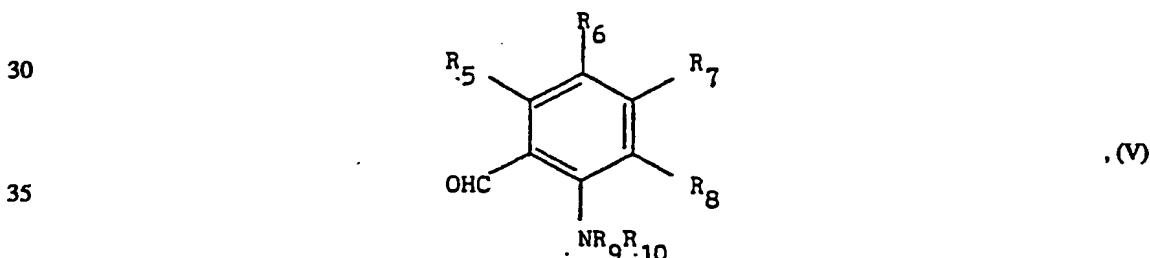
Anwesenheit eines Katalysators, z.B. Cu, oder eines Säureakzepts, z.B. Kaliumcarbonat, stattfinden. Bestimmte der Verbindungen der Formeln (II) und (III) sind neu und diese neuen Verbindungen sind als Zwischenprodukte vorgesehen.

5 Die Verbindungen der Formel (II) können nach an sich bekannten Verfahren aus bekannten Verbindungen hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel



20 worin R₁ bis R₄ die obigen Bedeutungen haben, mit CS₂. Die Reaktion wird vorzugsweise unter Stickstoff und bei einer Temperatur von 50 bis 80°C durchgeführt.

25 Die Verbindungen der Formel (III) können nach herkömmlichen an sich bekannten Verfahren aus bekannten Verbindungen hergestellt werden, beispielsweise durch selektive Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



40 worin R₅ bis R₁₀ die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Die selektive Reduktion kann in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, das unter den Reaktionsbedingungen inert ist, beispielsweise Äthanol oder Isopropanol. Geeignete Reduktionsmittel zur Verwendung bei der Reaktion sind NaBH₄ oder LiAlH₄ in Äther oder Tetrahydrofuran.

45 Die Verbindungen der Formel (I) und die Zwischenprodukte hierfür können aus ihren Reaktionsmischungen unter Anwendung herkömmlicher Techniken isoliert werden.

50 Pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze mit geeigneten organischen oder anorganischen Säuren, z.B. mit einer Halogenwasserstoff-, Schwefel-, Alkansulfon-, Wein- oder Citronensäure. Wenn die Verbindung der Formel (I) eine -COOH-Gruppe oder eine andere saure Gruppe aufweist, werden erfahrungsgemäß auch Salze mit geeigneten organischen oder anorganischen Basen vorgesehen, beispielsweise Ammonium-, Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Alkylamino- und dgl. Salze. Der Benzimidazolkern selbst ist sauer und kann mit geeigneten Basen, wie oben, Salze bilden.

55 Erfahrungsgemäß werden auch die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Verwendung als Pharmazeutika vorgesehen, beispielsweise zur Verwendung als Zellschutzmittel bei der Behandlung oder Prophylaxe von Entzündungszuständen oder bei der Verhütung oder Inhibierung von Magensäuresekretion.

60 Die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze sind nützlich, weil sie in Lebewesen pharmakologische Wirksamkeit aufweisen; insbesondere sind sie nützlich, weil sie beispielsweise in dem in Am.J.Physiol, 1982, 243 (6), G505-510, angegebenen Versuch Magensäuresekretion verhüten oder inhibieren. Die Verbindungen der Formel (I) sind auch als Zwischenprodukte bei der Synthese anderer chemischer Verbindungen verwendbar.

Die neuen Verbindungen sind somit zur Verwendung bei der Verhütung oder Inhibierung von Magensäuresekretion und/oder bei der Behandlung von Zuständen, die gewöhnlich übermäßige Magensäuresekretion involvieren, angezeigt, beispielsweise peptischen, duodenalen, gastrischen, wiederkehrenden oder stornalen Geschwüren, Dyspepsie, Duodenitis, Zollinger-Ellison-Syndrom, Refluxösophagitis und Behandlung von Hämorrhagie, z.B. von der Erosion von Geschwüren im oberen Gastrointestinaltrakt, insbesondere wenn kein Hauptblutgefäß involviert ist. Die Verbindungen können auch zum Behandeln von Gastritis oder Dyspepsie in Verbindung mit der Verabreichung von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln, bei der Prophylaxe von Gastrointestinalhämorrhagie aus Stressgeschwüren in ernsthaft kranken oder verbrannten Patienten, bei der Prophylaxe von wiederkehrender Hämorrhagie in Patienten mit blutenden peptischen Geschwüren, vor allgemeiner Anästhesie in Patienten bei Gefahr von Säureaspirationssyndrom (Mendelson-Syndrom) und zum Herabsetzen der Gefahr von Haemorrhagie in Patienten mit Leukämie, Abstoßung von Transplantat durch den Wirt, oder mit schwerem Leberschaden verwendet werden. Die obigen Zustände können behandelt werden, egal ob sie mit übermäßiger Magensäuresekretion verbunden sind oder nicht.

Die Verbindungen können auch zum Behandeln von Cholera, Paratyphus, Touristendiarrhoe, toxininduzierter Diarrhoe und lokalem Magenkataarrh verwendet werden.

Die neuen Verbindungen sind auch zur Verwendung als Zellschutzmittel, insbesondere für den Gastrointestinaltrakt, angezeigt und können zur Behandlung oder Verhütung einer nicht durch Magensäure induzierten, nicht traumatisch induzierten, nichtneoplastischen Gastrointestinalentzündungserkrankung, beispielsweise Crohn-Krankheit, Darmentzündung, infektiöser Enteritis, Colitis, Colitis ulcerosa, Colitis pseudomembranacea, Diverticulitis und allergischen und radiologischen Entzündungserkrankungen verwendet werden.

Die Verbindungen sind auch zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Entzündungszuständen in Säugern einschließlich Menschen angezeigt, insbesondere jenen, die lysozimale Enzyme involvieren. Zustände, die besonders genannt werden, sind rheumatische Arthritis, Gicht, Eczeme, Polyserositis und allergische Alveolitis.

Muster der therapeutischen Verwendung, die erwähnt werden können, sind:

a) eine hohe Anfangsdosis, beispielsweise 2 bis 4 Wochen lang, gefolgt von einer Aufrechterhaltungstherapie mit niedrigerer Dosis, nachdem sich der Zustand gebessert hat, z.B. der Ulcus geheilt ist,

b) wie unter a), wobei aber die Aufrechterhaltungstherapie ein weiteres Zellschutzmittel, z.B. ein PGE₂-

30 Derivat, mitumfaßt,

c) Kombinationstherapie unter Verwendung einer niedrigen Dosis der Verbindung der Erfindung in Verbindung mit einer niedrigen, gut-verträglichen Dosis eines anderen Zellschutzmittels und/oder eines Säureneutralisationsmittels,

35 d) intermittierendes Dosieren, beispielsweise jeden zweiten Tag, kann als Aufrechterhaltungstherapie geeignet sein.

Für die oberwähnten Verwendungen variiert selbstverständlich die verabreichte Dosierung je nach der verwendeten Verbindung, der Art der Verabreichung und der erwünschten Behandlung. Jedoch werden im allgemeinen zufriedenstellende Ergebnisse erhalten, wenn die Verbindungen in einer Dosierung von 10⁻⁶ bis 10⁻⁴ M in dem in Am.J.Physiol, 1982, 243 (6), G505-G510, angegebenen Versuch verabreicht werden. Für Menschen liegt die angezeigte tägliche Gesamtdosierung im Bereich von etwa 1 bis 3000 mg, vorzugsweise 5 bis 500 mg, ganz besonders 10 bis 200 mg, die in unterteilten Dosen 1- bis 6-mal am Tag oder in Form mit ununterbrochener Freisetzung verabreicht werden kann. Somit umfassen Einheitsdosierungsformen, die zur Verabreichung geeignet sind, etwa 1,0 bis 600 mg der Verbindung in Mischung mit einem festen oder flüssigen pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel, Träger oder Adjuvanz.

45 Die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze weisen einen oder mehrere der folgenden Vorteile auf. Sie werden leichter absorbiert, besitzen eine erhöhte Bioverfügbarkeit, sind bei etwa neutralem pH stabiler, sind in der Wirkung spezifischer, werden durch Säure, beispielsweise Magensäure, rascher aktiviert, führen zu vorteilhafteren Ergebnissen, z.B. im "Shay Rat"-Test, wie von H. Shay et al. in Gastroenterology, 5, 43-61 (1945), beschrieben, sind gegenüber Säure, z.B. Magensäure, stabiler oder weisen im Vergleich mit bekannten Verbindungen ähnlicher Struktur andere vorteilhafte Eigenschaften auf.

Wenn eines von R₁ bis R₈ Halogen ist, ist es vorzugsweise Fluor oder Chlor.

Wenn eines von R₁ bis R₈ ein Ester ist, ist er es vorzugsweise mit einem C₁₋₆-Alkohol, z.B. ein Äthyl- oder Methylester.

55 Spezifische Gruppen, die R₁ bis R₈ darstellen können, sind Wasserstoff, Methoxycarbonyl, Methyl, Butyl, Chlor, Fluor, Methoxy, Äthoxy, Propyloxy, Butyloxy, Hydroxy, Hydroxymethyl und -NO₂.

Vorzugsweise sind zumindest zwei von R₁ bis R₄ Alkoxy, insbesondere sind zumindest zwei von R₁ bis R₄ Methoxy oder Äthoxy. Besonders bevorzugt sind R₂ und R₃ beide Alkoxy, z.B. Methoxy, oder insbesondere beide Äthoxy.

Spezifische benachbarte Paare von R₁, R₂, R₃ und R₄, die eine -OCH₂CH₂O- oder -OCONH-Kette bilden,

sind R_1 - R_2 und R_2 - R_3 .

Wenn eines von R_1 bis R_8 Alkoxy, substituiert durch einen Morphinring, darstellt, ist dieser insbesondere Morphinolino-N-oxid.

Spezifische Gruppen R_{11} sind Wasserstoff, Methyl, Propyl, Benzyl, Phenyl und Prop-2-enyl.

5 Vorzugsweise ist R_{11} Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl, z.B. Methyl.

Vorzugsweise ist $n = 1$.

Spezifische Gruppen R_9 und R_{10} sind Methyl, Äthyl, Propyl und Cyclohexyl.

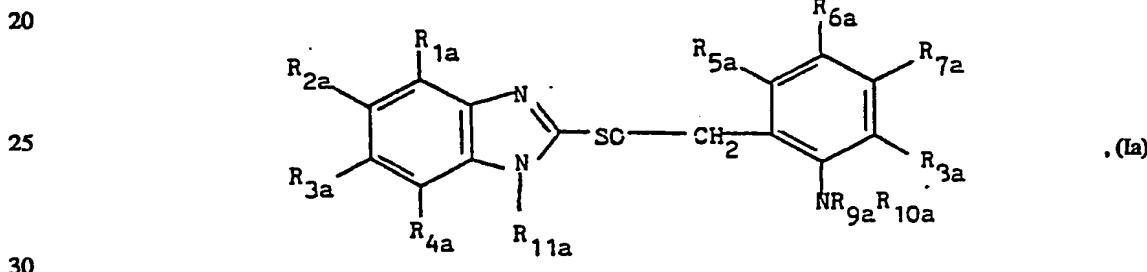
Vorzugsweise sind R_9 und R_{10} beide Methyl oder weisen R_9 und R_{10} zusammen mehr als 3 C-Atome auf.

Besonders bevorzugt ist zumindest eines von R_9 und R_{10} Äthyl oder sind beide insbesondere Äthyl.

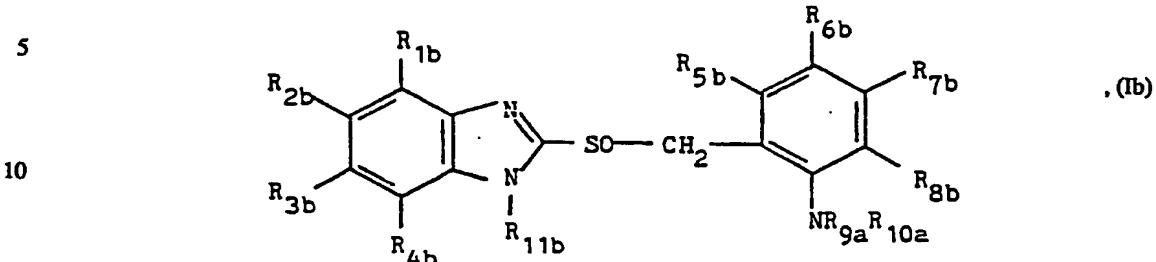
10 Vorzugsweise sind zumindest zwei von R_1 bis R_4 C_{1-6} -Alkoxy und R_9 und R_{10} , die gleich oder verschieden sein können, sind Alkyl oder weisen zusammen mehr als 3 C-Atome auf; ganz bevorzugt sind zumindest zwei von R_1 bis R_4 Methoxy oder Äthoxy und R_9 und R_{10} , die gleich oder verschieden sein können, sind Methyl oder Äthyl oder weisen zusammen mehr als 3 C-Atome auf; am meisten bevorzugt sind R_2 und R_3 beide Alkoxy, z.B. beide Methoxy oder beide Äthoxy, und R_9 und R_{10} sind beide Methyl oder weisen zusammen mehr als 3 C-Atome auf, z.B. sind beide Äthyl.

15 Spezifische Gruppen von Verbindungen der Formel (I) sind

A)



B >



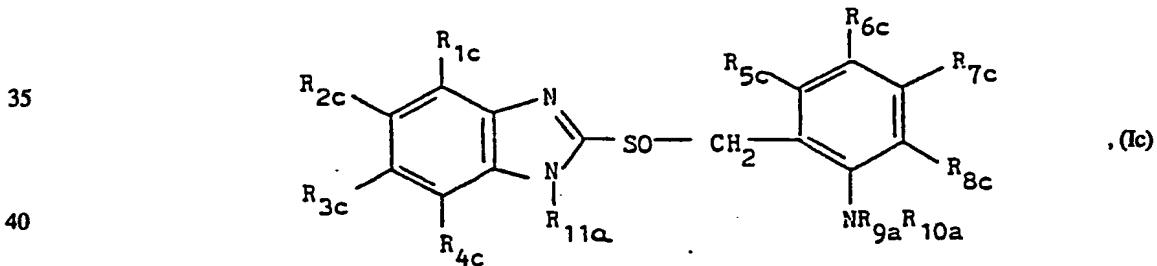
15 worin zumindest eines von R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} und R_{8b} C₁₋₆-Alkyl ist und die anderen, die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, -NO₂ oder -NR₁₃R₁₄ bedeuten; R_{1b} , R_{2b} , R_{3b} und R_{4b} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, -NR₁₃R₁₄, -NO₂ oder -COOH oder ein Ester hievon sind; R_{9a} , R_{10a} , R_{13} und R_{14} die oben angegebenen Bedeutungen haben; R_{11b} Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, darstellt, mit der Maßgabe, daß

20 a) wenn R_{11b} Wasserstoff ist, zumindest eines von R_{1b} , R_{2b} , R_{3b} und R_{4b} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat;

25 b) wenn R_{1b} , R_{3b} , R_{4b} , R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} und R_{11b} jeweils Wasserstoff bedeuten, R_{9a} und R_{10b} beide Methyl sind und R_{8b} Methyl darstellt, R_{2b} eine andere Bedeutung als Methoxy hat,

c) wenn R_{1b} , R_{4b} , R_{7b} , R_{8b} und R_{11b} jeweils Wasserstoff sind, R_{9a} und R_{10a} beide Äthyl bedeuten, R_{2b} und R_{3b} beide Methoxy darstellen und eines von R_{5b} oder R_{6b} Wasserstoff ist, das andere von R_{5b} oder R_{6b} eine andere Bedeutung als Methyl hat, und pharmazeutisch annehmbare Salze hievon.

30 C)



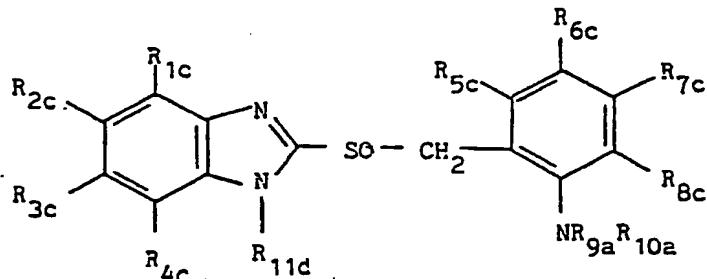
45 worin R_{9a} und R_{10a} die die oben angegebene Bedeutung haben, zusammen mehr als 3 C-Atome aufweisen; R_{1c} , R_{2c} , R_{3c} , R_{4c} , R_{5c} , R_{6c} , R_{7c} und R_{8c} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff, Halogen, C_{1-6} -Alkoxy oder C_{1-6} -Alkyl sind; R_{11a} die oben angegebene Bedeutung hat, mit der Maßgabe, daß

50 a) wenn R_{11a} Wasserstoff ist, zumindest eines von R_{1c} , R_{2c} , R_{3c} und R_{4c} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat,

b) wenn R_{1c} , R_{4c} , R_{7c} , R_{8c} und R_{11a} jeweils Wasserstoff sind, R_{9a} und R_{10a} beide Äthyl darstellen, R_{2c} und R_{3c} beide Methoxy bedeuten und eines von R_{5c} oder R_{6c} Wasserstoff ist, das andere von R_{5c} oder R_{6c} eine andere Bedeutung als Wasserstoff oder Methyl hat, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

5 D)

10



, (I)

15

20

worin R_{11d} C_{2-6} -Alkenyl oder C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, ist; R_{1c} , R_{2c} , R_{3c} , R_{4c} , R_{5c} , R_{6c} , R_{7c} , R_{8c} , R_{9a} und R_{10a} die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß, wenn R_{1c} , R_{2c} , R_{3c} , R_{4c} , R_{5c} , R_{6c} , R_{7c} und R_{8c} jeweils Wasserstoff sind und R_{9a} und R_{10a} beide Methyl bedeuten, R_{11d} eine andere Bedeutung als Methyl hat, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Erfindungsgemäß ist auch eine pharmazeutische Zusammensetzung vorgesehen, die (vorzugsweise in geringerem Anteil) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hieron als Wirkstoff in Mischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger aufweist. Beispiele geeigneter Adjuvantien, Verdünnungsmittel oder Träger sind: für Tabletten und Dragees Lactose, Stärke, Talk oder Stearinäure; für Kapseln Weinsäure oder Lactose; für Suppositorien natürliche oder gehärtete Öle oder Wachse; und für Injektionen (i.m. oder i.v.) oder Enema Wasser, oberflächenaktive Mittel und Konservierungsmittel. Die Verbindungen können auch transdermal, z.B. in einer Salbengrundlage, verabreicht werden. Die Verbindung der Formel (I) oder das pharmazeutisch annehmbare Salz hieron weist vorzugsweise einen mittleren Massedurchmesser von 0,01 bis 10 μ m auf. Die Verbindung mit einer solchen Teilchengröße kann durch Mahlen oder Zermahlen, wenn notwendig gefolgt von Teilchengrößeklassierung beispielsweise unter Verwendung eines Siebes hergestellt werden. Die Zusammensetzungen können auch geeignete Konservierungsmittel, Stabilisatoren und Netzmittel, Löslichmacher, Süßstoffe, Farbstoffe und Geschmacksstoffe enthalten. Die Zusammensetzungen können, wenn gewünscht, in Form mit ununterbrochener Freigabe formuliert werden.

Die Verbindungen können, wenn gewünscht, zusammen mit (beispielsweise als Mischung mit) einem Säureneutralisationspuffer verabreicht werden.

Bevorzugt werden Zusammensetzungen, die durch Einnahme oder rektal genommen werden sollen und die ihren Inhalt in den Darm freisetzen. Besonders bevorzugt werden Zusammensetzungen, die durch die azidischen Teile des Gastrointestinaltraktes unangegriffen hindurchgehen, z.B. überzogene enterische Formulierungen.

Die Verbindungen der Formel (I) sind optisch aktiv und können unter Anwendung herkömmlicher an sich bekannter Techniken in ihre optischen Isomere getrennt werden. Die Erfindung sieht daher die Verbindungen als ihre optischen Isomere oder als Mischungen, z.B. racemische Mischungen, hieron vor.

Die Verbindungen der Formel (I) können in tautomeren Formen existieren und diese tautomeren Formen fallen unter die Definition der Verbindungen der Formel (I).

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne daß sie jedoch hierauf beschränkt sein soll.

Beispiel 1:

2-(5,6-Diethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diethylbenzolamin

a) 1,2-Diethoxybenzol 22 g (0,2 mMol) 1,2-Dihydroxybenzol in 300 ml Dimethylformamid wurden mit 69 g (0,5 mMol) K_2CO_3 unter N_2 behandelt, worauf 78 g (40 ml, 0,5 mMol) Jodäthan zugesetzt wurden und das Ganze über Nacht unter N_2 bei 25°C gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde in 1,5 l Wasser gegossen, angesäuert und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde fünfmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei die im Untertitel genannte Verbindung als kristalliner Feststoff erhalten wurde, Fp. 41-42°C.

60

b) 1,2-Diäthoxy-4,5-dinitrobenzol 50 g des Produktes von Schritt a) wurden während etwa 7 min unter Röhren zu 437 ml 60 %iger wässriger Salpetersäure zugesetzt. Die Temperatur stieg rasch an und es bildete sich ein gelber Feststoff. Die Mischung wurde 1 1/2 h gerührt und dann in 2 l Eis/Wasser gegossen und filtriert. Der Feststoff wurde mit wässrigem Natriumbicarbonat aufgeschlämmt, filtriert, mit 1 l Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert, wobei die im Untertitel genannte Verbindung erhalten wurde, Fp. 104-106°C.

c) 5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-thiol 38 g (0,148 mMol) des Produktes von Schritt b) in 600 ml trockenem Dimethylformamid wurden bei 3 bar Druck über 3,8 g 10 % Pd-C hydriert. Der Katalysator wurde unter N₂ abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 100 ml (126 g, 1,65 mMol) CS₂ behandelt und unter N₂ 18 h auf 65°C erhitzt und dann im Vakuum destilliert. Der feste Rückstand wurde mit Äther aufgeschlämmt, wobei die im Untertitel genannte Verbindung als graues kristallines Pulver erhalten wurde, Fp. höher als 250°C, MS M⁺ 238.

d) 2-N,N-Diäthylaminobenzaldehyd

Eine Mischung von 24,7 g 2-Fluorbenzaldehyd, 34,5 g Kaliumcarbonat, 45 ml Diäthylamin und 90 ml N-Methylpyrrolidon wurde unter Röhren 40 h auf 120°C erhitzt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei eine dunkle Flüssigkeit erhalten wurde. Diese Flüssigkeit wurde unter verminderter Druck destilliert, wobei 27 g 2-N,N-Diäthylaminobenzaldehyd erhalten wurden (Kp. 90°C bei 1,5 mbar).

e) 2-(Diäthylamino)-benzolmethanol 4,5 g (25,4 mMol) des Produktes von Schritt d) in 100 ml Äthanol wurden mit 1,14 g (30 mMol) NaBH₄ über Nacht bei 25°C behandelt. 20 ml verdünnte HCl wurden zugesetzt und 15 min später wurde das Äthanol abgedampft und der Rückstand basisch gemacht und in Äthylacetat extrahiert, wobei die im Untertitel genannte Verbindung erhalten wurde, MS M⁺ 179.

f) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-diäthylbenzolamin

7,5 g (41,8 mMol) des Produktes von Schritt e) in 100 ml CH₂Cl₂ wurden in Eis gekühlt und mit 7,14 g (4,38 ml, 60 mMol) SOCl₂ behandelt. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung über Nacht bei 25°C stehen gelassen und dann bei 35°C im Vakuum destilliert. Der Rückstand wurde in 120 ml trockenem Dimethylformamid gelöst. Die Hälfte dieser Lösung wurde zu einer Mischung von 4,879 g (20 mMol) des Produktes von Schritt c) in 25 ml trockenem Dimethylformamid und 6,9 g (50 mMol) K₂CO₃ zugesetzt. Diese Mischung wurde 48 h bei 25°C gerührt, in 800 ml Wasser gegossen und in Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Flash-Chromatographie (SO₂/4:1 CH₂Cl₂-Äthylacetat) ergab die im Untertitel genannte Verbindung als cremefarbigen Feststoff, Fp. 78-82°C.

g) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthylbenzolamin

6,5 g (16,29 mMol) des Produktes von Schritt f) in 150 ml CH₂Cl₂ wurden auf 0°C gekühlt und 2,95 g (16,29 mMol) 95 %ige m-Chlorperbenzoësäure wurden zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h in Eis und dann 2 h bei 25°C gerührt und mit wässrigem NaHSO₃, dann mit wässrigem NaHCO₃ und schließlich mit Wasser gewaschen. Die Reaktionsmischung wurde getrocknet, eingedampft und durch Flash-Chromatographie (SO₂/3:1

CH₂Cl₂-Äthylacetat) gereinigt, wobei 4,6 g des Hauptproduktes als Gummi erhalten wurden. Zerreiben mit Äther ergab die im Titel genannte Verbindung als weißes Pulver, Fp. 116-117°C.

Die Verbindungen der Beispiele 2 bis 42 können nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der geeigneten Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

B e i s p i e l 2:

a) 2-(4,5-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 97-99°C.

b) 2-(4,5-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 101-102°C (erweicht).

B e i s p i e l 3:

a) 2-(4,7-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-4-trimethylbenzolamin, MS M⁺ 357.

b) 2-(4,7-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-4-trimethylbenzolamin, Fp. 129-130°C.

B e i s p i e l 4:

a) 2-(4,5,6-Trimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, MS M⁺ 387.

b) 2-(4,5,6-Trimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 125-127°C.

Beispiel 5:

a) 2-(4,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, MS M^+ 343.
b) 2-(4,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 70°C.

5 Beispiel 6:

a) Methyl-6-methoxy-2-(2-dimethylaminophenylmethyliothio)-1H-benzimidazol-5-carboxylat, Fp. 56°C.
b) Methyl-6-methoxy-2-(2-dimethylaminophenylmethysulfinyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat, Fp. 61°C.

10 Beispiel 7:

a) 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethyl-4-(1,1-dimethyläthyl)-benzolamin, Fp. 57-59°C.
b) 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethyl-4-(1,1-dimethyläthyl)-benzolamin, Fp. 70-71°C.

15 Beispiel 8:

a) 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-5-nitro-N,N-dimethylbenzolamin, MS M^+ 388.
b) 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-5-nitro-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 172-174°C.

20 Beispiel 9:

a) 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-4-trimethylbenzolamin, Fp. 125°C.
b) 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-4-trimethylbenzolamin, Fp. 136-138°C.

25 Beispiel 10:

a) 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethyl-4-(1,1-dimethyläthyl)-benzolamin, Fp. 77-79°C.
b) 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethyl-4-(1,1-dimethyläthyl)-benzolamin, Fp. 87-89°C.

30 Beispiel 11:

a) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 109-110°C.
b) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 110°C (Zers.).

35 Beispiel 12:

a) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N-äthyl-N-methylbenzolamin, MS M^+ 385.
b) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N-äthyl-N-methylbenzolamin, Fp. 105-107°C.

40 Beispiel 13:

a) 2-(5-Butyloxy-6-äthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, MS M^+ 399.
b) 2-(5-Butyloxy-6-äthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 87-97°C (Zers.).

45 Beispiel 14:

a) 2-(4,5,7-Trimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 96-98°C.
b) 2-(4,5,7-Trimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 116°C.

50 Beispiel 15:

a) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N,4-trimethylbenzolamin, Fp. 89-91°C.
b) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N,4-trimethylbenzolamin, Fp. 138°C (Zers.).

55 Beispiel 16:

a) 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N,3-trimethylbenzolamin, Fp. 121-123°C.
b) 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N,3-trimethylbenzolamin, Fp. 66°C (Zers.).

60 Beispiel 17:

a) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N,3-trimethylbenzolamin, Fp. 100-101°C.
b) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N,3-trimethylbenzolamin, Fp. 150-151°C.

Beispiel 18:

a) 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N,3-trimethylbenzolamin, Fp. 69-72°C.
b) 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N,3-trimethylbenzolamin, Fp. 144-145°C.

Beispiel 19:

a) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-4-methoxy-N,N,3,5-tetramethylbenzolamin, Fp. 64°C (Zers.).
 5 b) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-4-methoxy-N,N,3,5-tetramethylbenzolamin, Fp. 132-134°C (Zers.).

Beispiel 20:

a) 2-(4,7-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N-cyclohexyl-N-methylbenzolamin, Fp. 113-114°C.
 10 b) 2-(4,7-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N-cyclohexyl-N-methylbenzolamin, Fp. 74°C (Zers.).

Beispiel 21:

a) 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-diäthylbenzolamin, MS M^+ 341.
 15 b) 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthylbenzolamin, MS (FAB) m/e 358 (M+1).

Beispiel 22:

a) 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N-cyclohexyl-N-methylbenzolamin, Fp. 62-64°C.
 b) 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N-cyclohexyl-N-methylbenzolamin, Fp. 71°C (Zers.).

Beispiel 23:

a) 2-(4-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 100°C.
 b) 2-(4-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin.

CHN-Analyse: für $C_{17}H_{19}N_3O_2S$:

25	Berechnet:	C 62,0	H 5,78	N 12,8	S 9,73 %
	gefunden:	C 61,68	H 5,7	N 12,66	S 9,53 %.

Beispiel 24:

a) 2-(4,7-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, MS M^+ 371.
 30 b) 2-(4,7-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 83-86°C.

Beispiel 25:

a) 2-(5,6-Diäthoxy-2-1H-benzimidazolylthiomethyl)-N,N-diäthyl-3-methylbenzolamin, Fp. 54°C.
 b) 2-(5,6-Diäthoxy-2-1H-benzimidazolylsulfinylmethyl)-N,N-diäthyl-3-methylbenzolamin, Fp. 49°C.

Beispiel 26:

a) 2-(5,6-Diäthoxy-2-1H-benzimidazolylthiomethyl)-N,N,S-trimethylbenzolamin, Fp. 105°C.
 b) 2-(5,6-Diäthoxy-2-1H-benzimidazolylsulfinylmethyl)-N,N,S-trimethylbenzolamin, Fp. 136°C.

Beispiel 27:

a) 2-(5-Methoxy-6-propyloxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 107°C.
 b) 2-(5-Methoxy-6-propyloxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 138-140°C.

Beispiel 28:

a) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-diäthyl-5-methylbenzolamin, Fp. 92-94°C.
 b) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthyl-5-methylbenzolamin, Fp. 120-122°C.

Beispiel 29:

a) 5,6-Diäthoxy-2-[2-methyl-6-(1-piperidyl)-phenylmethylthio]-1H-benzimidazol, Fp. 148-149°C.
 50 b) 5,6-Diäthoxy-2-[2-methyl-6-(1-piperidyl)-phenylmethylsulfinyl]-1H-benzimidazol, Fp. 80°C.

Beispiel 30:

a) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-2-benzimidazolylthiomethyl)-N,N,3,6-tetramethylbenzolamin, MS M^+ 399.
 b) 2-(5,6-Diäthoxy-1H-2-benzimidazolylsulfinylmethyl)-N,N,3,6-tetramethylbenzolamin, Fp. 161-162°C.

Beispiel 31:

a) 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-4-methoxy-N,N,6-trimethylbenzolamin, MS M^+ 357.
 b) 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-4-methoxy-N,N,6-trimethylbenzolamin, Fp. 73°C.

60

Beispiel 32:

a) 2-(5-Chlor-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-diäthylbenzolamin, MS M^{-1} 345/347.
 b) 2-(5-Chlor-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthylbenzolamin, Fp. 91-94°C.

Beispiel 33:

5 a) 2-(5-Hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, NMR ($CDCl_3$) Delta 7,2 (m, 6H), 6,8 (d.o.d., 1H), 4,21 (breites s, 2H), 2,73 (breites s, 6H) + 1/2 mMol $(C_2H_5)_2O$.
 b) 2-(5-Hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 166°C (Zers.).

Beispiel 34:

10 a) N,N-Dimethyl-2-[5-(4-morpholinyl-4-oxid)-äthoxy]-1H-Benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-benzolamin, NMR ($CDCl_3$) Delta 7,48 (d, 11/2H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,80 (m, 11/2 H), 4,36 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,74 (t, 4H), 2,91 (s, 6H), 2,81 (t, 2H), 2,58 (breites t, 4H).
 b) N,N-Dimethyl-2-[5-(4-morpholinyl-4-oxid)-äthoxy]-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-benzolamin, CHN-Analyse für 1/2 H_2O

15 Berechnet: C 58,26 H 6,44 N 12,37 S 7,07 %
 gefunden: C 58,37 H 6,23 N 12,37 S 7,45 %.

Beispiel 35:

20 a) N,N-Dimethyl-2-(5-hydroxy-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-benzolamin, NMR (DMSO) Delta 12,23 und 12,13 (breit, 1H), 8,76 und 8,56 (breit, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,09 (s, 1/2 H), 7,00 (t, 1H), 6,92 (breites s, 1/2 H), 6,85 (breites s, 1/2 H), 6,76 (s, 1/2 H), 4,53 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,66 (s, 6H).
 b) N,N-Dimethyl-2-(5-hydroxy-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-benzolamin, CHN-Analyse:
 Berechnet: C 59,13 H 5,55 N 12,17 S 9,28 %
 gefunden: C 59,16 H 5,78 N 11,14 S 9,14 %.

Beispiel 36:

30 a) 2-(5,6-Dihydroxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, NMR (DMSO) Delta 8,5 (breites s, 2H), 7,1 (m, 4H), 6,83 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,68 (s, 6H).
 b) 2-(5,6-Dihydroxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, CHN-Analyse für 1/2 H_2O :
 Berechnet: C 56,45 H 5,33 N 12,34 S 9,42 %
 gefunden: C 56,47 H 5,27 N 12,41 S 9,63 %.

35 Berechnet: C 56,45 H 5,33 N 12,34 S 9,42 %
 gefunden: C 56,47 H 5,27 N 12,41 S 9,63 %.

Beispiel 37:

a) 2-(5-Hydroxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 70°C.

b) 2-(5-Hydroxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 60°C.

Beispiel 38:

a) 2-(5-Hydroxymethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 68°C.
 b) 2-(5-Hydroxymethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 75°C.

Beispiel 39:

45 a) 2-(6,7-Dihydrodioxino[2,3-f]-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 150-151°C.
 b) 2-(6,7-Dihydrodioxino[2,3-f]-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, NMR ($CDCl_3$) Delta 11,1 (breit, 1H), 7,0 (m, 6H), 4,82 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,31 (s, 4H), 2,65 (s, 6H).

Beispiel 40:

50 a) 2-(7,8-Dihydrodioxino[2,3-e]-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, NMR ($CDCl_3$) Delta 11,6 (breit, 1H), 7,2 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,38 und 4,35 (s, 6H), 2,90 (s, 6H).
 b) 2-(7,8-Dihydrodioxino[2,3-e]-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, NMR ($CDCl_3$) Delta 11,2 (breit, 1H), 7,0 (m, 6H), 4,88 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,37 (s, 6H), 2,66 (s, 6H) + 1/4 Mol Äthylacetat.

55 Berechnet: C 56,45 H 5,33 N 12,34 S 9,42 %
 gefunden: C 56,47 H 5,27 N 12,41 S 9,63 %.

Beispiel 41:

a) 2-(2,3-Dihydro-2-oxo-5H-imidazo[4,5-f]benzoxazol-6-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin

CHN-Analyse:

Berechnet: C 59,36 H 4,49 N 16,29 S 9,92 H₂O 1,03 %
gefunden: C 59,18 H 4,88 N 15,92 S 8,82 H₂O 1,03 %

b) 2-(2,3-Dihydro-2-oxo-5H-imidazo[4,5-f]benzoxazol-6-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin

5 CHN-Analyse:

Berechnet: C 57,29 H 4,53 N 15,72 S 8,99 %
gefunden: C 57,23 H 4,62 N 15,42 S 8,63 %.

Beispiel 42:

10 2-(4,7-Dimethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin

Eine Lösung von 1 g 2-(4,7-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin (Beispiel 16 der GB-PS 2 161 160) und 0,19 ml Jodmethan in 20 ml trockenem Dimethylformamid enthaltend 0,8 g wasserfreies Kaliumcarbonat wurde 6 h bei 25°C gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser abgeschreckt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei ein gelbes Öl erhalten wurde, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wurde, wobei mit Dichlormethan/Äthylacetat (5 : 1) eluiert wurde. Die gewünschten Fraktionen wurden eingedampft, wobei ein gelbes Öl erhalten wurde, das sich beim Stchenlassen verfestigte. Der Feststoff wurde mit Pentan zerrieben, filtriert und unter Vakuum getrocknet, wobei 0,75 g der Titelverbindung erhalten wurden, Fp. 94-95°C.

Nach dem Verfahren von Beispiel 42 und unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien können die Verbindungen der Beispiele 43 bis 55 hergestellt werden.

Beispiel 43:

2-(5,6-Dimethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 113-114°C.

25 Beispiel 44:

2-(5,6-Dimethoxy-1-propyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, MS (rasches Atombombardement) m/e 402 (M+I).

30 Beispiel 45:

2-(5,6-Dimethoxy-1-phenylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 52 °C.

Beispiel 46:

2-(5-Methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, MS (FAB) m/e 344 (M+I).

35 Beispiel 47:

2-(5,6-Diäthoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthylbenzolamin, Fp. 86-87°C.

40 Beispiel 48:

N,N-Diäthyl-2-(5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-benzolamin, Fp. 96-98°C.

Beispiel 49:

2-(5,6-Dimethoxy-1-phenyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 115°C.

45 Beispiel 50:

1-Methyl-2-[2-(1-piperidyl)-phenylmethylsulfinyl]-1H-benzimidazol, Fp. 136-137°C

Beispiel 51:

2-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N-äthyl-N-propyl-benzolamin, MS M+ 355.

50 Beispiel 52:

2-(1-Prop-2-enyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, MS (FAB) m/e 340 (M+1).

Beispiel 53:

55 2-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-4-fluor-N,N-dimethylbenzolamin, MS (FAB) m/e 335 (M+1).

Beispiel 54:

N,N,6-Trimethyl-2-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-benzolamin, Fp. 89-91°C.

Beispiel 55:

2-(1-Methyl-6,7-dihydrodioxino[2,3-f]-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin, Fp. 105-108°C.

5

10

PATENTANSPRÜCHE

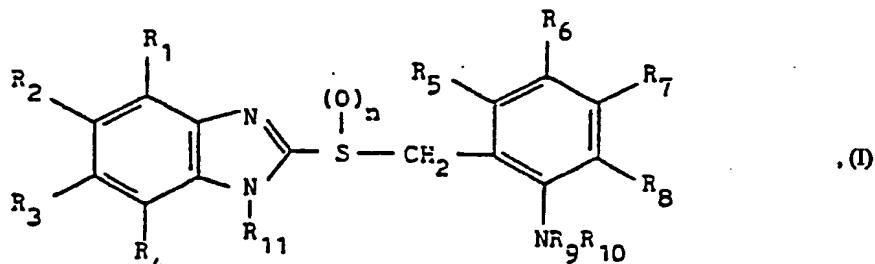
15

20 1. Verbindung der allgemeinen Formel

25

30

35



worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈, die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_mOH, -NO₂, -NR₁₃R₁₄, -COOH oder einen Ester hieron oder C₁₋₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch einen Morphiniring, bedeuten oder ein benachbartes Paar von R₁, R₂, R₃ und R₄ außer den oben angegebenen Bedeutungen eine -OCH₂CH₂O- oder -OCONH-Kette bilden kann, m Null oder 1 ist; n Null oder 1 ist; R₁₃ und R₁₄, die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl darstellen; R₁₁ Wasserstoff, Phenyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, ist; R₉ und R₁₀, die gleich oder verschieden sein können, jeweils C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Phenyl, sind oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidinring bilden können, mit der Maßgabe, daß

a) wenn R₁₁ Wasserstoff ist, zumindest eines von R₁, R₂, R₃ und R₄ eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat,

b) wenn R₅, R₆ und R₁₁ jeweils Wasserstoff sind und R₉ und R₁₀ beide Methyl bedeuten,

i) wenn R₁, R₃, R₄, R₇ und R₈ jeweils Wasserstoff sind, R₂ eine andere Bedeutung als Chlor, Methoxycarbonyl, Methyl, Methoxy, -NO₂ oder -NH₂ hat;

ii) wenn R₁, R₄, R₇ und R₈ jeweils Wasserstoff sind, R₂ und R₃ nicht beide Methyl, Chlor oder Methoxy bedeuten;

iii) wenn R₂, R₃, R₇ und R₈ jeweils Wasserstoff sind, R₁ und R₄ nicht beide Methoxy bedeuten;

iv) wenn R₂, R₃, R₄, R₇ und R₈ jeweils Wasserstoff sind, R₁ eine andere Bedeutung als Methyl hat;

v) wenn R₁, R₃, R₄ und R₇ jeweils Wasserstoff sind und R₈ Methyl ist, R₂ eine andere Bedeutung als Methoxy hat;

vi) wenn R₁, R₃, R₄ und R₈ jeweils Wasserstoff sind und R₇ Methoxy ist, R₂ eine andere Bedeutung als Chlor hat;

c) wenn R₁ bis R₈ jeweils Wasserstoff bedeuten, R₉, R₁₀ und R₁₁ nicht jeweils Methyl sind;
 d) wenn R₁, R₄, R₇, R₈ und R₁₁ jeweils Wasserstoff bedeuten, R₉ und R₁₀ beide Äthyl darstellen, R₂ und R₃ beide Methoxy sind und eines von R₅ oder R₆ Wasserstoff ist, das andere von R₅ oder R₆ eine andere Bedeutung als Wasserstoff oder Methyl hat, und pharmazeutisch annehmbare Salze hievon.

5 2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß n 1 ist und zumindest zwei von R₁ bis R₄ C₁₋₆-Alkoxy sind und R₉ und R₁₀, die gleich oder verschieden sind, C₁₋₆-Alkyl bedeuten oder miteinander mehr als 3 Kohlenstoffatome aufweisen.

10 3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß n 1 ist und zumindest zwei von R₁ bis R₄ Methoxy oder Äthoxy sind und R₉ und R₁₀, die gleich oder verschieden sein können, Methyl oder Äthyl bedeuten oder miteinander mehr als 3 Kohlenstoffatome aufweisen.

15 4. 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthylbenzolamin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hievon.

5. 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-diäthylbenzolamin,
 2-(4,5-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(4,5-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 20 2-(4,7-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-4-trimethylbenzolamin,
 2-(4,7-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-4-trimethylbenzolamin,
 2-(4,5,6-Trimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(4,5,6-Trimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(4,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 25 2-(4,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 Methyl-6-methoxy-2-(2-dimethylaminophenylmethylthio)-1H-benzimidazol-5-carboxylat,
 Methyl-6-methoxy-2-(2-dimethylaminophenylmethylsulfinyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat,
 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethyl-4-(1,1-dimethyläthyl)-benzolamin,
 30 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethyl-4-(1,1-dimethyläthyl)-benzolamin,
 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-5-nitro-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-5-nitro-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-4-trimethylbenzolamin,
 35 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethyl-4-(1,1-dimethyläthyl)-benzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethyl-4-(1,1-dimethyläthyl)-benzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N-äthyl-N-methylbenzolamin,
 40 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N-äthyl-N-methylbenzolamin,
 2-(5-Butyloxy-6-äthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5-Butyloxy-6-äthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(4,5,7-Trimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 45 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-4-trimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N,4-trimethylbenzolamin,
 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N,3-trimethylbenzolamin,
 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N,3-trimethylbenzolamin,
 50 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N,3-trimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N,3-trimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-4-methoxy-N,N,3,5-tetramethylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-4-methoxy-N,N,3,5-tetramethylbenzolamin,
 55 2-(4,7-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N-cyclohexyl-N-methylbenzolamin,
 2-(4,7-Dimethoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N-cyclohexyl-N-methylbenzolamin,
 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-diäthylbenzolamin,
 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthylbenzolamin,
 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N-cyclohexyl-N-methylbenzolamin,
 60 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N-cyclohexyl-N-methylbenzolamin,
 2-(4-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,

5 2-(4-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(4,7-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(4,7-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-2-1H-benzimidazolylthiomethyl)-N,N-diäthyl-3-methylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-2-1H-benzimidazolylsulfinylmethyl)-N,N-diäthyl-3-methylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-2-1H-benzimidazolylsulfinylmethyl)-N,N,5-trimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-2-1H-benzimidazolylsulfinylmethyl)-N,N,5-trimethylbenzolamin,
 2-(5-Methoxy-6-propyloxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5-Methoxy-6-propyloxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 10 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-diäthyl-5-methylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthyl-5-methylbenzolamin,
 5,6-Diäthoxy-2-[2-methyl-6-(1-piperidyl)-phenylmethysulfinyl]-1H-benzimidazol,
 5,6-Diäthoxy-2-[2-methyl-6-(1-piperidyl)-phenylmethysulfinyl]-1H-benzimidazol,
 15 2-(5,6-Diäthoxy-1H-2-benzimidazolylthiomethyl)-N,N,3,6-tetramethylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-1H-2-benzimidazolylsulfinylmethyl)-N,N,3,6-tetramethylbenzolamin,
 2-(5-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-4-methoxy-N,N,6-trimethylbenzolamin,
 2-(5-Chlor-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthylbenzolamin,
 20 2-(5-Chlor-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthylbenzolamin,
 2-(5-Hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5-Hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 N,N-Dimethyl-2-[5-(4-morpholinyl-4-oxid)-äthoxy]-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-benzolamin,
 N,N-Dimethyl-2-[5-(4-morpholinyl-4-oxid)-äthoxy]-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-benzolamin,
 25 N,N-Dimethyl-2-(5-hydroxy-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-benzolamin,
 N,N-Dimethyl-2-(5-hydroxy-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-benzolamin,
 2-(5,6-Dihydroxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Dihydroxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5-Hydroxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5-Hydroxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 30 2-(5-Hydroxymethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5-Hydroxymethyl-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(6,7-Dihydrodioxino[2,3-f]-1H-benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(6,7-Dihydrodioxino[2,3-f]-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 35 2-(7,8-Dihydrodioxino[2,3-e]-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(2,3-Dihydro-2-oxo-5H-imidazo[4,5-f]benzoxazol-6-yl-thiomethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(2,3-Dihydro-2-oxo-5H-imidazo[4,5-f]benzoxazol-6-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(4,7-Dimethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 40 2-(5,6-Dimethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Dimethoxy-1-propyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Dimethoxy-1-phenylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5-Methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(5,6-Diäthoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-diäthylbenzolamin,
 45 N,N-Diäthyl-2-(5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-benzolamin,
 2-(5,6-Dimethoxy-1-phenyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 1-Methyl-2-[2-(1-piperidyl)-phenylmethysulfinyl]-1H-benzimidazol,
 2-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N-äthyl-N-propyl-benzolamin,
 2-(1-Prop-2-enyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin,
 2-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-4-fluor-N,N-dimethylbenzolamin,
 50 N,N,6-Trimethyl-2-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-benzolamin,
 2-(1-Methyl-6,7-dihydrodioxino[2,3-f]-1H-benzimidazol-2-yl-sulfinylmethyl)-N,N-dimethylbenzolamin oder
 ein pharmazeutisch annehmbares Salz eines derselben.

55 6. Pharmazeutische Formulierung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Mischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger aufweist.

60 7. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hievon zur Herstellung von pharmazeutischen Mitteln.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 bei der Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Verwendung als Zellschutzmittel bei der Behandlung oder Prophylaxe von

Nr. 389107

Entzündungszuständen oder bei der Verhütung oder Inhibition von Magensäuresekretion.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man

5 a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin n 1 ist, eine Verbindung der Formel (I), worin n Null ist, selektiv oxidiert;

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R_{11} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, eine entsprechende Verbindung der Formel (I), worin R_{11} Wasserstoff bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

10

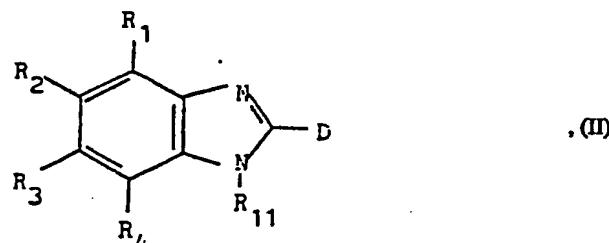


worin R_{11} die oben angegebene Bedeutung hat, ausgenommen, daß es nicht Wasserstoff sein kann, und Z eine gut abspaltbare Gruppe darstellt, umsetzt;

15 c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), die eine Gruppe $-NH_2$ aufweist, eine entsprechende Verbindung der Formel (I), die eine Gruppe $-NO_2$ aufweist, selektiv reduziert; oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin n Null ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

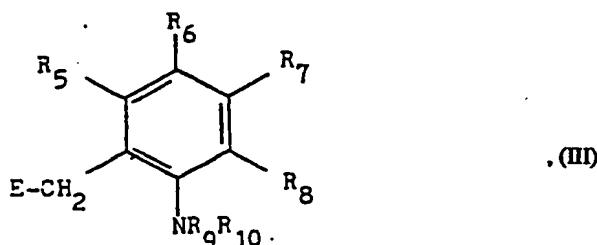
20



30

worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_{11} die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

35



45

worin R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 und R_{10} die oben angegebenen Bedeutungen haben und eines von D und E die Bedeutung $-SH$ hat und das andere eine gut abspaltbare Gruppe, z.B. Halogen (wie Chlor oder Brom), ist, umsetzt und, wenn gewünscht oder notwendig, die erhältene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz hievon überführt oder vice versa.